·论著·

口服中药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重随机对照试验的文献特征及结局指标研究

王婧[1]，王慧[1]，宋仕群[1]，吉广荷[2]，郭亚坤[2]，要丹柠[2]，赵书晗[2]，李多多[3]，夏如玉[4]，张立山[1*]

【摘要】 **背景** 口服中药在慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）的治疗中应用广泛，但相关临床试验的结局指标尚未得到统一和规范。**目的** 通过筛选已发表的以口服中药为 AECOPD 治疗措施的随机对照试验（RCT），总结其文献特征和选用的结局指标情况，为中医药治疗 AECOPD 临床试验设计和结局指标选择提供参考。**方法** 计算机检索中国知网、万方知识服务平台、维普网、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国临床试验注册中心，获取口服中药治疗 AECOPD 的 RCT 和临床试验注册方案，检索时限为 2018 年 1 月至 2022 年 10 月。由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料后，采用定性分析的方法，对纳入研究的结局指标选择情况进行描述。**结果** 纳入 578 篇文献，包含 574 篇已报告试验结果的 RCT 及 4 个临床试验注册方案。574 篇 RCT 共纳入 51 508 例患者。88 篇文献在纳入标准中限定了患者的疾病分级，361 篇文献在纳入标准中限定了中医证型，6 篇文献报告了盲法，6 篇文献提及了随访。纳入文献共涉及 4 030 个结局指标，单篇文献结局指标数量范围为 1~24 个。按照结局指标的功能属性，将其归为 8 个指标域：中医症状 / 证候、症状 / 体征、理化检测、生活质量、远期预后、经济学评估、安全性评价、其他，报告率最高的指标域是理化检测，报告频次排名前 5 位的结局指标项目是：有效率（11.5%）、第 1 秒用力呼气容积（7.5%）、中医症状 / 证候评分（7.1%）、第 1 秒用力呼气容积 / 用力肺活量（6.8%）、用力肺活量（4.6%）。445 篇文献报告了有效率的组成，报告率排名前 5 位的研究指标依次为症状（423 篇）、体征（281 篇）、中医证候评分（203 篇）、实验室检查（89 篇）、肺功能（71 篇）。**结论** 口服中药治疗 AECOPD 的 RCT 涉及的结局指标数量多、范围广，纳入的文献在不同程度上关注了口服中药对 AECOPD 患者的症状体征、理化检测指标、生活质量、远期预后、经济学评价和安全性结局等方面的影响。但结局的指标选择仍存在多方面的问题：结局指标主次不清；主要关注替代终点，对临床终点的关注不足；对卫生经济学指标关注不足；有效性参考来源不一、判断标准不一。研究者可参考已发表的核心指标集，合理设计结局指标，以提高中医药临床研究的质量。

【关键词】 中药；慢性阻塞性肺疾病；疾病加重期；随机对照试验；结局指标

【中图分类号】 R 28 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0133

【引用本文】 王婧，王慧，宋仕群，等．口服中药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重随机对照试验的文献特征及结局指标研究［J］．中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］．DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0133.［www.chinagp.net］

WANG J，WANG H，SONG S Q，et al. Literature characteristics and outcome measures of randomized controlled trials of oral traditional Chinese medicine in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease ［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Literature Characteristics and Outcome Measures of Randomized Controlled Trials of Oral Traditional Chinese Medicine in Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

WANG Jing[1]，*WANG Hui*[1]，*SONG Shiqun*[1]，*JI Guanghe*[2]，*GUO Yakun*[2]，*YAO Danning*[2]，*ZHAO Shuhan*[2]，*LI Duoduo*[3]，*XIA Ruyu*[4]，*ZHANG Lishan*[1*]

1.Department of Respiratory，Dongzhimen Hospital，Beijing University of Chinese Medicine，Beijing 100700，China

2.School of Chinese Medicine，Beijing University of Chinese Medicine，Beijing 100029，China

3.Department of Tuina and Pain Management，Dongzhimen Hospital，Beijing University of Chinese Medicine，Beijing 100700，China

4.Center for Evidence-based Medicine，Beijing University of Chinese Medicine，Beijing 100029，China

---

基金项目：国家重点研发计划项目（2018YFE0102300）

1.100700 北京市，北京中医药大学东直门医院呼吸科 2.100029 北京市，北京中医药大学中医学院 3.100700 北京市，北京中医药大学东直门医院推拿疼痛科 4.100029 北京市，北京中医药大学循证医学中心

*通信作者：张立山，主任医师 / 博士生导师；E-mail：lszh111@sina.com

*Corresponding author：ZHANG Lishan，Chief physician/Doctoral Supervisor；E-mail：lszh111@sina.com

【Abstract】 **Background** Oral traditional Chinese medicine（TCM）has been widely used in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease（AECOPD），but the outcome measures of relevant clinical trials have not been standardized and regulated. **Objective** To screen the published randomized controlled trials（RCTs） of oral TCM in the treatment of AECOPD，summarize the literature characteristics and outcome measures，so as to provide reference for the design of clinical trials and the selection of outcome measures for the treatment of AECOPD with TCM. **Methods** CNKI，Wanfang Data，VIP，SinoMed，PubMed，Embase，Web of Science，Cochrane Library，ClinicalTrials.gov and Chinese Clinical Trial Registry were systematically searched by computer to obtain RCTs and clinical trial registration protocols for the treatment of AECOPD with oral TCM from January 2018 to October 2022. After independent screening of the literature and extraction of data by 2 researchers，qualitative analysis was used todescribe the selection of outcome measures in the enrolled studies. **Results** A total of 578 studies were enrolled，including 574 RCTs with reported trial results and 4 clinical trial registration protocols. A total of 51 508 patients were involved in 574 RCTs. In the inclusion criteria，84 studies limited the classification of disease，and 361 studies limited the TCM syndrome type. 6 studies reported the blinding method，and 6 studies mentioned the follow-up. A total of 4 030 outcome measures were covered and the number of outcome measures in a single article ranged from 1 to 24. According to the functional attributes，the outcome measures were classified into 8 measure domains：TCM symptoms/syndromes，symptoms/signs，physical and chemical tests，quality of life，long-term prognosis，economic evaluation，safety evaluation and others. The measure domain with the highest reporting rate was physical and chemical tests，and the top 5 outcome measure items reported in terms of frequency were：response rate（11.5%），forced expiratory volume in 1 s（FEV_1）（7.5%），TCM symptom/syndrome score（7.1%），FEV_1/Forced Vital Capacity（FVC）（6.8%），FVC（4.6%）. 4445 studies reported the composition of response rate，and the top 5 measures with reporting rate were symptoms（423），signs（281），TCM syndrome score（203），laboratory tests（89），and pulmonary function（71）. **Conclusion** The RCTs of oral TCM in the treatment of AECOPD involved a large number and a wide range of outcome measures. The included literature focused on the effects of oral TCM on the symptoms and signs，physical and chemical test indicators，quality of life，long-term prognosis，economic evaluation and safety outcomes of patients with AECOPD in varying degrees. However，the selection of outcome measures remains problematic in multiple ways：unclear prioritization of outcome measures；focusing on clinical endpoints with insufficient attention to clinical endpoints；insufficient attention to health economics indicators；different sources and judgment criterias of reference of response. In the future studies，researchers can design the rational outcome measures by refering to the published core outcome set（COS）to improve the quality of TCM clinical research.

【Key words】 Chinese medicine；Chronic obstructive pulmonary disease；Anabasis；Randomized controlled trial；Outcome measures

急性加重是导致慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）不良结局的主要因素，与死亡率及社会经济负担增加显著相关。我国有近1亿的COPD患者[1]，这些患者平均每年经历0.5~3.5次急性加重[2]。系统评价表明，中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重（acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease，AECOPD）可以减轻临床症状、改善肺功能、降低急性发作频率、提高患者生活质量[3-4]。而在众多中医干预措施中，口服中药在AECOPD的治疗中应用最为广泛。然而，目前口服中药治疗AECOPD的临床研究在结局指标选择方面存在较多问题，如证据质量差、不同研究之间的异质性大、结局可比性差等问题，加之AECOPD疾病本身亦具有复杂性和异质性[5]，导致研究结果转化为有价值的临床证据的过程非常艰难。

基于此，本研究对口服中药治疗AECOPD的临床研究进行分析与总结，以期在方案设计、结局指标选择等方面为之后的临床研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 研究对象为明确诊断的AECOPD患者；试验组干预措施为口服中药，联合或不联合西医常规治疗（如抗生素、糖皮质激素、支气管扩张剂、氧疗等），对照组干预措施为西医常规治疗，联合或不联合相应的中药安慰剂；研究类型为随机对照试验；语种不限。

1.2 文献排除标准 以AECOPD合并症（如AECOPD合并肺心病、呼吸衰竭等）或其他疾病合并AECOPD（如肺癌合并AECOPD）的患者为主要研究对象；仅提及COPD，未界定疾病分期究；口服中药联合其他中医干预措施（如针刺、穴位贴敷、中药灌肠、中药制剂雾化吸入或注射）；无法获取全文。

1.3 文献检索 检索8个中英文数据库,中文数据库为:中国知网、万方数据知识服务平台、维普网及中国生物医学文献数据库；英文数据库为：PubMed、Embase、

Web of Science、Cochrane Library。采用主题词与自由词结合的方式进行检索，中文检索词包括：慢阻肺、慢性阻塞性肺疾病、慢性阻塞性肺病、COPD、中医药、中医、中西医、结合医学、补充替代医学、替代疗法、传统医学、中药、草药、汤药、中成药、方药、复方等；英文检索词包括：Chronic Obstructive Lung Disease，Chronic Obstructive Pulmonary Diseases，COAD，COPD，Chronic Obstructive Airway Disease，Chronic Obstructive Pulmonary Disease，Airflow Obstruction，Chronic，Airflow Obstructions，Chronic OR Chronic Airflow Obstructions，Chronic Airflow Obstruction，Traditional Chinese Medicine，Traditional Medicine，Chinese，Zhong Yi Xue，Chinese Traditional Medicine，Chinese Medicine，Traditional，Chinese medicine，Chinese patent medicine，Chinese proprietary medicine，Chinese herbal medicine，CHM，herb，Chinese material medicine 等。根据各数据库检索特点对检索式进行适当调整。

同时，检索 ClinicalTrials.gov 和中国临床试验注册中心，获取口服中药治疗 AECOPD 的注册临床试验信息。以上检索时限均为 2018 年 1 月—2022 年 10 月。

1.4 文献筛选与数据提取 选用文献管理软件 Note Express（v.3.0），先对文献进行分类与管理，然后查重、去除重复文献，再由 2 名研究者对文献进行独立筛选。通过阅读题目与摘要排除不符合纳入标准的文献，进一步阅读可能符合标准的文献全文，确定最终文献进行研究。

提取文献中的以下信息：基本信息（文献题目、发表年份及第一作者）、基线特征（样本量、年龄、疾病分级、中医辨证等）、干预措施（药名、剂量、用法、疗程）、报告的所有结局指标及其观测时间。提取临床试验注册方案的信息包括：基本信息（注册号、注册题目）、基本内容（样本量、疾病分级、中医辨证等）、干预措施及结局指标信息。

1.5 结局指标分类及数据分析 参考中医药临床试验核心指标集研制技术规范[6]对结局指标进行归类，统计描述纳入研究的结局指标分类情况、指标频次及疗效判定标准。

2 结果

2.1 文献筛选 检索获得文献 5 029 篇，筛选后最终纳入 578 篇文献（含 574 篇已报告试验结果的 RCT 及 4 个临床试验注册方案）。文献筛选流程见图 1。

2.2 基本特征

2.2.1 纳入文献的样本量及患者年龄 除 4 个临床试验注册方案之外的 574 篇文献共纳入患者 51 508 例。其中 546 篇文献报告了各组患者的平均年龄，试验组患者年龄范围为 41.2~83.2 岁，对照组为 41.4~82.1 岁。

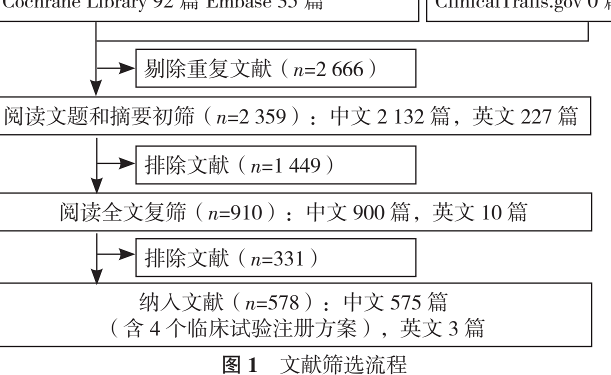


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening flowchart

2.2.2 疾病分级分组及中医辨证 88 篇文献在纳入标准中规定了患者的疾病分级。其中，57 篇采用了 COPD 患者气流受限严重程度的肺功能分级标准，11 篇采用了住院 AECOPD 患者的临床分级标准，2 篇采用了 COPD 综合评估分组，1 篇采用了 COPD 综合评估分组联合 COPD 急性加重严重程度评估分级，17 篇虽有分级但分级标准不明确。

361 篇文献在纳入标准中限定了中医证型，其中 4 篇文献设置 1 个以上证型分组，其余均设 1 个证型分组，总计 369 个证型分组。经规范化处理后，共涉及 45 个证型，其中报告率前 5 的证型分别是：痰热壅肺证（158/361，43.8%）、痰湿阻肺证（82/361，22.7%）、痰瘀阻肺证（28/361，7.6%）、痰热瘀阻证（15/361，4.2%）、外寒内饮证（13/361，3.6%）。

2.2.3 干预措施及疗程 52 篇文献的试验组的中医干预措施为口服中成药，其余研究试验组的中医干预措施均为口服中药汤剂或颗粒剂。538 篇文献报告了干预疗程，范围在 5 d~4 个月，其中 78 篇文献疗程≤ 7 d，380 篇疗程为 8~14 d，59 篇疗程为 15~30 d，21 篇疗程 >30 d。

2.2.4 盲法实施及临床试验注册 6 篇文献报告了盲法，其中 4 项双盲[7-10]、2 项单盲[11-12]。除 4 个临床试验注册方案之外的 574 篇文献中，仅有 3 篇[7，10，13]提及进行了临床试验注册。

2.2.5 随访 6 篇文献[7-8，10，12，14-15]提及了随访，随访期范围为 30 d~6 个月，随访期测量内容包括复发率、因急性发作再入院率、插管率、死亡率、距下次急性加重的时间，以及随访期间 CAT 评分、mMRC 评分、COPD-PRO 评分、6 分钟步行距离等的动态变化。

2.3 结局指标 纳入的 578 篇文献共涉及 4 030 个结局指标，单篇文献研究指标数量为 1~24 个，平均 7.0 个

/篇。11 篇文献（含 4 个临床试验注册方案）明确了主要与次要结局指标。

2.3.1 指标域 对结局指标进行查重、规范化处理和归类后，得到 315 种结局指标。按照指标的功能属性，将其归为 8 个指标域（图 2）。

2.3.2 指标频次 纳入的文献中，报告率最高的结局指标种类是理化检测（530/578，91.7%），报告的各指标域研究数及其占比见表 1。结局指标的具体项目中频次排名前 5 位的是：有效率（462/4 030，11.5%）、第 1 秒用力呼气容积〔FEV_1，（302/4 030，7.5%）〕、中医症状/证候评分（285/4 030，7.1%）、第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量〔FEV_1/FVC，（275/4 030，6.8%）〕、用力肺活量〔FVC，（187/4 030，4.6%）〕。各类结局指标的具体项目及其报告频次详见附表 1（扫描文章首页二维码查看）。

表 1 纳入文献报告各指标域的文献量及其占比

Table 1 Volume and percentage of literature included in each measure domain

指标域	文献量〔n（%）〕
中医症状/证候	285（49.3）
症状/体征	127（22.0）
理化检测	530（91.7）
生活质量	97（16.8）
远期预后	8（1.4）
经济学评估	22（3.8）
安全性评价	180（31.1）
其他	465（80.4）

2.4 有效率作为复合结局指标的应用现状

2.4.1 有效率评判标准的参考来源 共 462 篇文献报告了有效率，其中，261 篇（56.5%）文献提及有效率评判标准的具体参考来源，4 篇文献涉及 1 个以上的参考来源，见表 2。

2.4.2 有效率复合结局指标的组成 462 篇文献中有 445 篇文献报告了有效率这一复合结局指标的组成，17 篇文献未报告。报告率排名前 5 位的研究指标依次为症状（95.0%，423 篇）、体征（63.1%，281 篇）、中医证候评分（45.6%，203 篇）、实验室检查（20%，89 篇）、肺功能（16.0%，71 篇）。

3 讨论

3.1 纳入文献的基本信息分析 纳入文献中疾病严重程度及中医辨证不明确。气流受限严重程度与死亡率、频繁加重的风险、住院需求、就诊次数以及 AECOPD 严重程度相关[42]，基线病情不一致会对治疗结局产生影响。考虑到 AECOPD 患者常因病情难以完全配合肺功能检查，加之目前 AECOPD 的严重程度尚缺乏理想的分级方法，临床研究中可以参考基于患者所需治疗措施制定的轻、中、重度分级以及基于患者体征和血气分析制定的 AECOPD 住院患者严重度评估 3 级分级[2]。另一方面，研究涉及的中医证型组成混乱、数量较多，这种不规范的辨证分型也进一步加剧了不同试验结果可比性差的问题。

3.2 纳入研究的结局指标存在的问题

3.2.1 结局指标主次不清 临床研究应该区分主要与次要指标，主要指标用于临床研究疗效或安全性评价，也

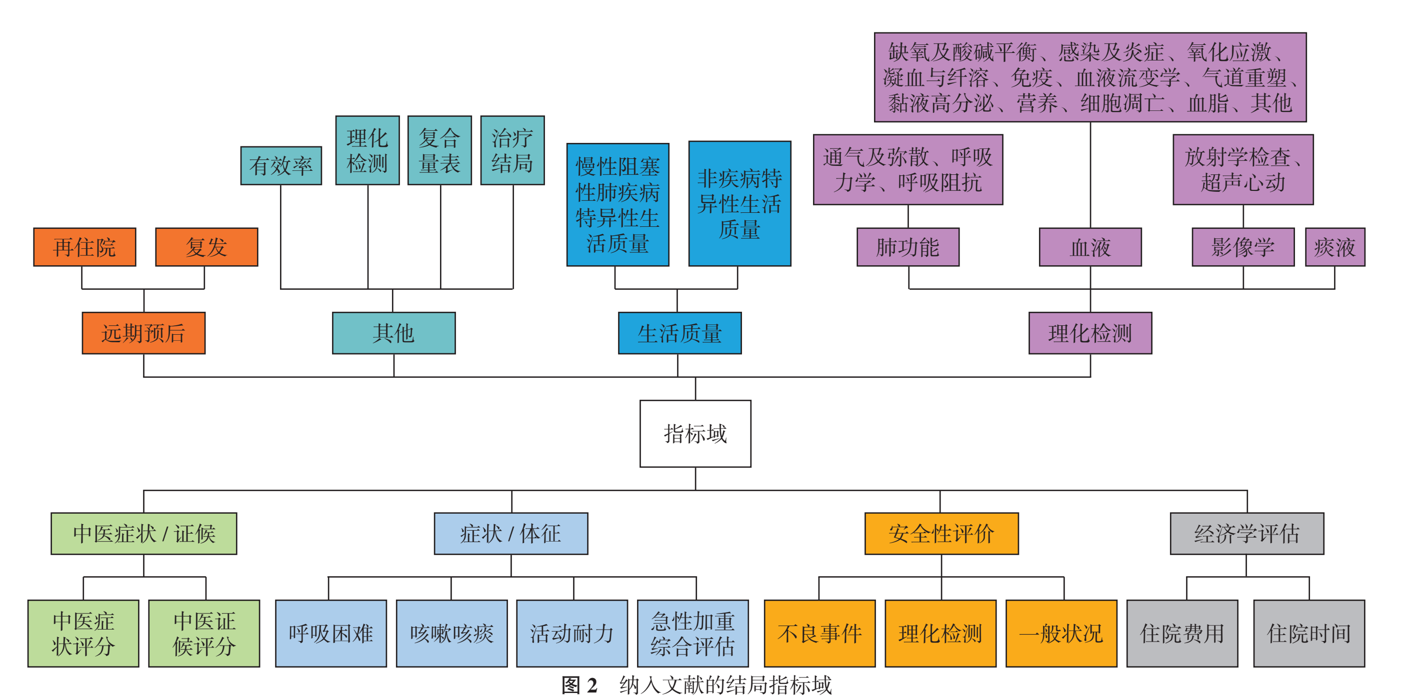


图 2 纳入文献的结局指标域

Figure 2 Domains of outcome measures of the included literature

表 2 纳入文献中有效率评判标准的参考来源（篇）

Table 2 The reference sources of response rate criteria of the included literature

标准	参考该标准的研究数
中药新药临床研究指导原则：试行[16]	182
中医病证诊断疗效标准[17-19]	18
慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2007 年修订版）[20]	20
常见疾病的诊断与疗效判定（标准）[21]	6
慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南（2011 版）[22]	6
中医病症诊断疗效标准[23-24]	5
中医内科学[25-28]	5
临床疾病诊断与疗效判断标准[29]	4
慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2007 年修订版）[30]	2
内科疾病诊断标准[31]	2
临床医学实践（未明确版本）	1
慢性支气管炎临床指导（未明确版本）	1
慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021 年修订版）[1]	1
慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南（实践版·2018）[32]	1
慢性阻塞性肺疾病急性加重期诊治中国专家共识[2]	1
慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识（草案）[33]	1
慢性阻塞性肺疾病诊疗规范（2011 年版）[34]	1
内科疾病诊断与疗效标准[35]	1
中医呼吸病学[36]	1
慢性阻塞性肺疾病综合防治手册[37]	1
慢性阻塞性肺病中西医结合治疗[38]	1
中国老年慢性阻塞性肺疾病临床诊治实践指南[39]	1
中医病证诊疗常规[40]	1
中医证候诊断疗效标准（未明确版本）	1
临床疾病诊断依据治愈好转标准[41]	1
总计	265

是计算样本量的重要参考[43]。纳入的文献中仅 11 篇文献明确报告了主要结局指标与次要结局指标，其余文献均未区分，达不到 CONSORT 声明的报告要求，会影响试验结果的判读和研究结果的可比性，并且造成受试者的浪费和检验效能的不足。

3.2.2 主要关注替代终点，对临床终点的关注不足 纳入的文献中，理化检测是报告频次最高的指标种类。除部分研究设置理化检测是出于机制探索的目的外，仍有大部分研究将理化检测用于临床试验的替代终点。替代指标选择不当可能会导致错误估计干预措施对结局的作用[44]。但众多研究已证实，AECOPD 的异质性使得寻找一种与预后显著相关的生物标志物非常困难[5，45]，如何找到合适的 AECOPD 替代指标是学界关注的重要课题。

临床终点方面，一些研究关注了临床症状的缓解率，但评估相应症状的工具选择非常混乱，如呼吸困难症状的评估，仅 66 篇文献使用了 mMRC 呼吸困难问卷或改良 Borg 量表。此外，较少有文献关注患者的生活质量及死亡、再次急性加重等重要临床结局。就疾病进展的评估而言，99.0%（572/578）的文献未设置随访，这可能是因为 COPD 急性加重期与稳定期治疗的侧重点不尽相同，在 AECOPD 阶段，临床治疗的主要关注点在于最小化本次急性加重的影响，而稳定期的管理目标以减轻当前症状、降低未来风险为主[1]。因此，针对稳定期的临床试验往往会设置较长的随访期，以评估稳定期干预对未来风险的影响，而急性加重期的临床试验则更侧重对本次加重的疗效评估。

3.2.3 有效性参考来源不一、判断标准不一 多数研究使用了有效率这一复合结局指标进行疗效评估，然而，有效性评判标准的具体组成差异很大。大部分文献根据患者症状的缓解程度来界定是否有效，但这种判断受到患者和临床医生主观性的限制；也有文献采用症状评分或中医证候积分较基线的变化，但症状及证候积分量表参考标准不一，以中医证候积分为例，其主要依据《中药新药临床指导原则：试行》[16]原则上是用来评价新药开发的标准，但因其中并不包含“COPD”或“AECOPD”的相关内容，故多数研究实际是参考其中的“慢性支气管炎的临床研究指导原则”展开的，这就导致研究结果的合理性和科学性都有欠缺。

当有效率这一复合指标被用作主要终点时，研究者除报告主要终点外，也需要单独报告组成复合终点的各组成终点[44]，而本文纳入的文献中多数未汇报各组成终点。

3.2.4 卫生经济学指标关注不足 国内研究表明，AECOPD 患者每人每次住院产生的平均费用高达 11 598 元人民币[46]，考虑到 COPD 患者的基数，这对社会卫生经济是一笔重大负担。然而，仅 3.96% 的研究报告了卫生经济学指标，这为 AECOPD 的中医药干预措施的卫生经济学评价带来困难，不利于患者、医师、医疗保险基金从业人员、医疗政策制定者等群体作出相应的经济学决策。

3.3 对今后研究的建议 核心指标集（core outcome set，COS）是指特定健康领域的临床研究中应当报告的最小指标集合。构建核心指标集，可以增加同类临床研究的可比性，减少研究浪费[47]。欧洲呼吸病学会（ERS）于 2022 年发表了《ESR 声明：用于评估 COPD 加重管理的临床试验的核心指标集》（以下简称“ESR 声明”）[48]，这是 COPD 加重试验的第一个正式核心指标集。结合 ESR 声明及其他 AECOPD 结局指标相关的高质量研究，对口服中药治疗 AECOPD 研究的结局指标选择提出以下建议。

首先，在临床试验的设计上，一项荟萃流行病学研

究[49]指出，因不同COPD亚型（例如，由细菌或病毒感染引起或以嗜酸性粒细胞炎症增强为特征的亚型）急性加重的病程和结局以及治疗反应均有显著差异，故研究人员应考虑进行更个性化的试验，重点关注特定的急性加重亚型，使研究人群、治疗效果和结果更加同质化，更易于解释。

在结局指标的选择上，ERS声明[48]推荐所有COPD加重管理试验均应评估治疗成功率（或急性加重的"治愈"），建议将"治疗成功（治愈）"定义为急性加重的症状和体征充分改善，无需额外的全身性治疗（全身性皮质类固醇或抗生素）。

症状评估方面，呼吸困难是AECOPD常见的症状之一，目前较常用的已经过验证的呼吸困难测量工具是Borg量表和mMRC。在量表的选择上，ERS声明[48]建议使用改良Borg量表来评估呼吸困难，并在每天大约相同的时间点进行测量。mMRC是因呼吸困难引起的活动限制的衡量标准，不直接评估呼吸困难，且急性加重期间使用mMRC不太敏感。CAT是一种测量多种症状的多维健康状况工具，不主要评估呼吸困难，鉴于CAT已经是评估与健康有关的生活质量最常用的工具，专家组建议使用CAT对AECOPD患者生活质量进行评估。

疾病进展评估方面，ERS声明仅针对疾病稳定期招募参与者、以预期病情恶化为目标的长期研究提出将疾病进展作为核心结局指标的建议[48]。FEV_1随时间的变化是临床试验和纵向评估疾病管理的观察性研究中评估COPD病情进展最成熟的工具，因此，专家组建议可将其用于评估急性加重对疾病进展的影响。

AECOPD结局评估的时间点是一个应该优化和标准化的关键参数。然而，ESR声明中未能得出最佳测量时间点的结论，需要进一步研究来确定评估治疗成功的最佳时间点。

卫生经济学指标方面，治疗成功时间比住院时间更准确，因为住院时间长短可能受到合并症、社会环境、临床医生对患者症状的感知、医院病床的可用性以及行政流程的影响[50]。

COMET数据库中还有1项制定中医治疗AECOP的核心指标集研究正在进行中[45]，相信它的制定将为中医药治疗AECOPD的临床试验提供更多的参考。

3.4 本研究的局限性 本研究存在一定局限性，文献检索时限为近5年，因此整理的结局指标虽有一定代表性，但无法涵盖所有结局指标。

综上，在口服中药干预AECOPD的RCT中，涉及的结局指标数量多、范围广，存在可比性差、主要结局和次要结局区分不明确、测量方法和时间点选择不科学等多方面的问题。建议制定中医治疗AECOPD的相关辨证标准、疗效评价标准，建议研究者参考已发表的核心指标集，合理设计结局指标，以提高中医药临床研究的质量。

作者贡献：王婧进行研究方法的设计、数据管理、原稿写作与图表绘制；王慧、宋仕群、吉广荷、郭亚坤、要丹柠、赵书晗进行数据提取与管理；夏如玉为本文提供方法学指导；张立山提出主要研究目标、为研究课题提供资金支持；张立山、夏如玉、李多多为本文提供了许多宝贵的修改意见；所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2007年修订版）[J]. 中华结核和呼吸杂志，2007，30（1）：8-17.

[2] 慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）诊治中国专家共识（2017年更新版）[J]. 国际呼吸杂志，2017，37（14）：1041-1057. DOI：10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.14.001.

[3] DENG X Y，KANG F Q，CHEN X Y，et al. Comparative effectiveness and safety of seven qi-tonifying Chinese medicine injections for AECOPD patients：a systematic review and network meta-analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med，2021，2021：6517515. DOI：10.1155/2021/6517515.

[4] CHEN X Y，KANG F Q，LAI J Q，et al. Comparative effectiveness of phlegm-heat clearing Chinese medicine injections for AECOPD：a systematic review and network meta-analysis [J]. J Ethnopharmacol，2022，292：115043. DOI：10.1016/j.jep.2022.115043.

[5] MATHIOUDAKIS A G，JANSSENS W，SIVAPALAN P，et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease：in search of diagnostic biomarkers and treatable traits [J]. Thorax，2020，75（6）：520-527. DOI：10.1136/thoraxjnl-2019-214484.

[6] 张明妍，张俊华，张伯礼，等. 中医药临床试验核心指标集研制技术规范 [J]. 中华中医药杂志，2021，36（2）：924-928.

[7] LI J S，ZHANG H L，RUAN H R，et al. Effects of Chinese herbal medicine on acute exacerbations of COPD：a randomized，placebo-controlled study [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis，2020，15：2901-2912. DOI：10.2147/COPD.S276082.

[8] KONG Q，MO S M，WANG W Q，et al. Efficacy and safety of Jia Wei Bushen Yiqi formulas as an adjunct therapy to systemic glucocorticoids on acute exacerbation of COPD：study protocol for a randomized，double-blinded，multi-center，placebo-controlled clinical trial [J]. Trials，2020，21（1）：760. DOI：10.1186/s13063-020-04669-5.

[9] 张文江，樊长征，张琼，等. 固本祛瘀解毒方联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的双盲、随机对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志，2018，38（9）：1040-1044. DOI：10.7661/j.cjim.20180820.224.

[10] QI R H，ZHANG H C，LI D M，et al. The efficacy and safety of Xinjia xuanbai Chengqi Granules in acute exacerbation of COPD：a multicentre，randomised，double-blind，controlled trial [J]. Evid Based Complement Alternat Med，2022，2022：7366320.

DOI：10.1155/2022/7366320.
[11] 蔡庆宇，刘海洲．旋复代赭汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者生活质量及免疫功能的影响[J]．右江医学，2021，49(5)：353-360. DOI：10.3969/j.issn.1003-1383.2021.05.007.
[12] ZHAO K N，CHEN K L，HUANG Q S，et al. Traditional Chinese medicine may reduce the dosage of systemic glucocorticoids in required patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease：study protocol for a randomized placebo-controlled trial[J]. Medicine（Baltimore），2020，99（18）：e20035. DOI：10.1097/MD.0000000000020035.
[13] ZHOU Y，ZHOU Y Q，YANG S M. Effect of qingfeixuanxie decoction on clinical symptoms，pulmonary function，and inflammatory reaction in patients with COPD in acute exacerbation[J]. Am J Transl Res，2021，13（8）：9104-9112.
[14] 于得海，张蕊．清肺化痰汤联合 NIPPV 治疗对痰热郁肺型 AECOPD 患者临床疗效、中医证候积分及炎性细胞因子的影响[J]．辽宁中医杂志，2019，46（1）：72-75. DOI：10.13192/j.issn.1000-1719.2019.01.025.
[15] 孙剑峰，郭鸿，曾珠，等．三拗芎葶汤对 COPD 急性加重期（痰热壅肺证）肺功能和 TNF-α 影响的临床研究[J]．中药药理与临床，2018，34（4）：169-172. DOI：10.13412/j.cnki.zyyl.2018.04.040.
[16] 郑筱萸．中药新药临床研究指导原则：试行[M]．北京：中国医药科技出版社，2002.
[17] 国家中医药管理局．中医病证诊断疗效标准 [M]．南京：南京大学出版社，1994：186.
[18] 王永炎．中医病证诊断疗效标准[M]．北京：中国中医药出版社，2012：2-3.
[19] 中医病证诊断疗效标准编审委员会．中医病证诊断疗效标准[M]．南京：南京大学出版社，1994：86.
[20] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组．慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2007 年修订版）[J]．中华结核和呼吸杂志，2007，30（1）：8-17.
[21] 吴少祯，吴敏．常见疾病的诊断与疗效判定（标准）[M]．北京：中国中医药出版社，1999：142-145.
[22] 李建生，李素云，余学庆．慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南（2011 版）[J]．中医杂志，2012，53（1）：80-84. DOI：10.13288/j.11-2166/r.2012.01.011.
[23] 国家中医药管理局医政司．中医病症诊断疗效标准[M]．北京：中国中医药出版社，2019：7-9.
[24] 邓玲．中医病症诊断疗效标准（中华人民共和国中医药行业标准）[M]．北京：中国中医药出版社，2017：2.
[25] 周仲瑛．中医内科学[M]．2 版．北京：中国中医药出版社，2007：78-90.
[26] 王永炎．中医内科学[M]．上海：上海科学技术出版社，1997：77.
[27] 高颖，方祝元，吴伟．中医内科学[M]．北京：人民卫生出版社，2015：301-303.
[28] 吴勉华，王新月．中医内科学[M]．3 版．北京：中国中医药出版社，2012：118.
[29] 王蔚文．临床疾病诊断与疗效判断标准[M]．北京：科学技术文献出版社，2010：129-130.
[30] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组．慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2007 年修订版）[J]．中华结核和呼吸杂志，2007，30（1）：8-17.
[31] 戴瑞鸿．内科疾病诊断标准[M]．上海：上海科技教育出版社，1991.
[32] 中华医学会，中华医学会杂志社，中华医学会全科医学分会，等．慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南（实践版·2018）[J]．中华全科医师杂志，2018，17（11）：871-877. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.11.003.
[33] 蔡柏蔷．慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识（草案）[J]．中国呼吸与危重监护杂志，2013，12（6）：541-551.
[34] 卫生部医政司．慢性阻塞性肺疾病诊疗规范（2011 年版）[J]．中国医学前沿杂志：电子版，2012，4（1）：69-76. DOI：10.3969/j.issn.1674-7372.2012.01.017.
[35] 朱文玲．内科疾病诊断与疗效标准[M]．上海：上海中医药大学出版社，2006：51-52.
[36] 欧阳忠兴．中医呼吸病学[M]．北京：中国医药科技出版社，1994.
[37] 钱叶长，吴先正．慢性阻塞性肺疾病综合防治手册[M]．上海：上海科学技术文献出版社，2015：97.
[38] 史锁芳．慢性阻塞性肺病中西医结合治疗[M]．北京：人民卫生出版社，2013：105-108.
[39] 中国老年医学学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组．中国老年慢性阻塞性肺疾病临床诊治实践指南[J]．中华结核和呼吸杂志，2020，43（2）：100-119. DOI：10.3706/cma.j.issn.1001-0939.2020.02.007.
[40] 陈园桃．中医病症诊疗常规[M]．南京：东南大学出版社，2008：13-14.
[41] 孙传兴．临床疾病诊断依据治愈好转标准 -2 版[M]．北京：人民军医出版社，1998.
[42] STANCA P H，TUDORACHE E，FILDAN A，et al. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Clin Respir J，2019，14：183-197. DOI：10.1111/crj.13129.
[43] 王瑞平，肇晖，李斌．随机对照临床试验设计要点和规范[J]．上海医药，2022，43（7）：72-77. DOI：10.3969/j.issn.1006-1533.2022.07.019.
[44] 王瑞平．临床研究规范设计 PICO 原则[J]．上海医药，2022，43（3）：67-72. DOI：10.3969/j.issn.1006-1533.2022.03.019.
[45] KEENE J D，JACOBSON S，KECHRIS K，et al. Biomarkers predictive of exacerbations in the SPIROMICS and COPDGene cohorts[J]. Am J Respir Crit Care Med，2017，195（4）：473-481. DOI：10.1164/rccm.201607-1330OC.
[46] CHEN Y H，YAO W Z，CAI B Q，et al. Economic analysis in admitted patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin Med J（Engl），2008，121（7）：587-591.
[47] 邱瑞瑾，陈诗琪，韩松洁，等．基于 COMET 数据库的核心指标集研究现状及进展[J]．中国循证医学杂志，2019，19（5）：622-629. DOI：10.7507/1672-2531.201804022.
[48] MATHIOUDAKIS A G，ABROUG F，AGUSTI A，et al. ERS statement：a core outcome set for clinical trials evaluating the management of COPD exacerbations[J]. Eur Respir J，2022，59

（5）：2102006. DOI：10.1183/13993003.02006-2021.

［49］MATHIOUDAKIS A G，ANANTH S，BRADBURY T，et al. Assessing treatment success or failure as an outcome in randomised clinical trials of COPD exacerbations. A meta-epidemiological study［J］. Biomedicines，2021，9（12）：1837. DOI：10.3390/biomedicines9121837.

［50］MATHIOUDAKIS A G，MOBERG M，JANNER J，et al. Outcomes reported on the management of COPD exacerbations：a systematic survey of randomised controlled trials［J］. ERJ Open Res，2019，5（2）：00072-02019. DOI：10.1183/23120541.00072-2019.

［51］Developing a Core outcome set of Traditional Chinese Medicine on Acute exacerbation of COPD［EB/OL］.［2022-07-05］. https://www.comet-initiative.org/Studies/DETAILS/1760.

（收稿日期：2023-01-20；修回日期：2023-04-10）

（本文编辑：赵跃翠）